

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日:

2005年5月26日(26.05.2005)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2005/047256 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: C07D 213/90, A61K 31/4418, A61P 43/00

(21) 国际申请号: PCT/CN2003/000968

(22) 国际申请日: 2003年11月14日(14.11.2003)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71)(72) 发明人/申请人: 易向晖(YI, Xianghui) [CN/CN];  
中国上海市碧波路942弄8号902室, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海专利商标事务所(SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE); 中国上海市桂平路435号徐迅, Shanghai 200233 (CN)。

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:  
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期 PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: THE DERIVATIVES OF PYRIDONE AND THE USE OF THEM

(54) 发明名称: 吡啶酮衍生物及其运用

(57) Abstract: The prevent invention provides N-substituted -2(1H) pryridones or the pharmaceutical acceptable salts thereof, and the pharmaceutical preparations containing the said compounds. The compounds of the prevent invention can treat various fibrotic diseases effectively, for example hepatic fibrosis.

(57) 摘要

本发明提供了一种 N-取代的 2(1H)吡啶酮衍生物或其药学上可接受的盐, 以及含有该化合物的药物组合物。本发明的化合物可有效治疗各种纤维化疾病, 如肝纤维化。

WO 2005/047256 A1

## 吡啶酮衍生物及其应用

### 技术领域

5 本发明涉及药物领域，更具体地涉及一种治疗纤维化的吡啶酮衍生物，及其制法和应用。

### 背景技术

纤维化是一种非常广泛的疾病，涉及人体的各种器官，主要有于炎症反应导致胶原蛋白产生和沉积过多，损害器官的功能。人体的多种组织器官，如心肌、  
10 肝脏、肺脏、肾脏、皮肤等，都可发生纤维化。一旦纤维化产生，往往会对该器官的功能、乃至整个人体的机能产生极大的危害。例如，皮肤创伤导致的疤痕组织增生，不仅影响美观，严重的还会影响肢体的运动；冠心病导致的心肌纤维化，是引起心力衰竭的主要因素；慢性肾小球肾炎和肾盂肾炎引起的肾纤维化，占肾功能衰竭引发尿毒症的 90%以上；多种肺部病变引起的肺纤维化，常导致患者因  
15 呼吸衰竭而死亡，2003 年爆发的非典型肺炎的主要症状之一就是肺组织纤维化，。

肝纤维化是慢性肝病进展中的共同病理基础，各种慢性损伤引起肝细胞变性、坏死，纤维结缔组织异常增生并过度沉积，包裹再生的肝细胞，形成“假小叶”破坏肝脏原有的组织结构，最终使肝脏形成结节状、变硬，肝脏功能随之受损，乃至完全消失，形成肝硬化。全世界每年死于肝硬化者达近百万，且仍呈上  
20 升趋势，在欧美、日本、中国，肝硬化均为主要死亡原因之一，仅次于脑血管意外、心血管疾病、恶性肿瘤之后。

多种慢性肝病均可引起肝纤维化，如慢性病毒性肝炎、慢性酒精中毒、胆汁淤积、先天性酶缺陷的代谢障碍性疾病、长期接触毒物和药物等。其中，慢性病毒性肝炎是最常见的原因，中国是乙型肝炎的高发区，约有 76%的肝硬化肝组织  
25 可检出 HBV 抗原。根据科学调查发现：全世界有 5 亿多乙型肝炎病毒携带者，中国有 6 亿人感染过乙型肝炎病毒，约有 1.2 亿人携带乙肝病毒，患慢性乙型肝炎的病人超过 3000 万，其中 20-30%以上的人经过 5-10 年将发展成为肝硬化，而肝硬化中约 20%将转为原发性肝癌。鉴于乙肝病毒、肝硬化、肝癌之间的连锁关系，每年中国死于乙肝后肝硬化、肝癌者达 40 万人！如何有效地防止肝病患者发生肝  
30 纤维化、肝硬化是关系健康的大事。

虽然抗病毒、抗炎是乙肝治疗的基本点，但事实上，感染乙肝病毒后，大多数患者的病情会呈慢性进行性发展，单纯抗病毒并不能阻止病情前进的脚步，其

中有很有一部分患者必将逐渐演变为肝硬化或肝功能衰竭。这是慢性肝病的后期阶段，是长期肝细胞坏死引发肝纤维化的结果。如果病情得不到控制，继续进展可引发多脏器损害，主要是肝功受损和门静脉高压，消化道出血，肝性脑病，并发感染等严重的并发症。由于目前尚缺乏有效的治疗方法，死亡率相当高。在中国和东南亚等肝病高发区，每年有数十万青壮年被这些并发症夺去生命。

目前认为，肝硬化的病变是不可逆的，即使祛除原发病因，病情仍会继续发展、恶化。肝纤维化是各种慢性肝病是向肝硬化发展的初级阶段，也是肝硬化的共同病理基础。在治疗上来说这一阶段是可逆的，通过治疗是可以恢复原状。因此，在尚未发展到肝硬化之前，及早阻断和逆转肝纤维化，是治愈大多数难治性肝病的关键点和突破口。

抗纤维化药物的开发一般从以下几个角度出发：抑制胶原合成；抑制胶原质 mRNA 的表达；促进胶原的降解；抑制机体免疫反应等。目前已有一些药物如干扰素、秋水仙碱、皮质固醇类激素、马洛替脂等被应用于抗纤维化研究中。然而，这些药物普遍存在毒副作用大、价格昂贵的缺点，不宜临床推广。纤维化目前尚无有效治疗手段。

美国专利 5789426 公开了一种通过施用蛋白羟基化抑制剂来治疗纤维化疾病的方法，其中该抑制剂是 N-取代的羟基吡啶酮衍生物。

美国专利 6090822 公开了将 N-取代的 2(1H)吡啶酮或 N-取代的 3(1H)吡啶酮用于治疗细胞生长因子造成的疾病。

WO00/44381 公开了将 N-取代的 2(1H)吡啶酮或 N-取代的 3(1H)吡啶酮用于治疗淋巴瘤和白血病等癌症。

EP 1138329 公开了将 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮用于治疗纤维损伤。

Pirfenidone(PF)最早是在 80 年代初发明的小分子化合物，它具有抑制胶原蛋白合成，减少细胞因子的分泌，阻止成纤维细胞增生等作用，具体药物作用靶点基因尚不清楚。自发明以来，在各种动物模型中成功地抑制了心、肾、肺、以及血管内壁的纤维化。目前正在美国进行治疗特发性肺纤维化(IPF)临床 III 试验。然而，PF 的抑制活性还不令人满意。

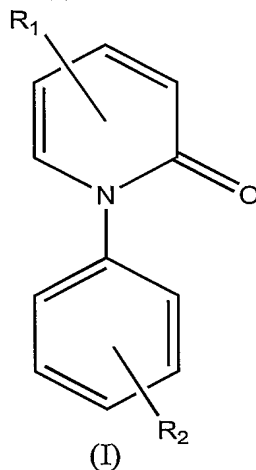
抗纤维化药具有很大的市场需求，据估计，在美国 45%的死因都可以归结到纤维泛滥的生理失调，例如肝纤维化/硬化，肾纤维化，心纤维化以及肺纤维化。

因此，本领域迫切需要开发有效抑制各种纤维化的新化合物和药物。

## 发明内容

本发明目的就提供一种有效抑制各种纤维化的化合物及其应用。

在本发明的第一方面，提供了一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



其中，

$R_1$  为位于 3、4、5 或 6 位的甲基、乙基或三氟甲基；

$R_2$  为位于 2、3 或 4 位的羟基、巯基、甲硫基、乙硫基。

在另一优选例中， $R_1$  为甲基，而  $R_2$  为羟基。更佳地， $R_1$  为位于 5 位的甲基，

10  $R_2$  为位于 4 位的羟基。

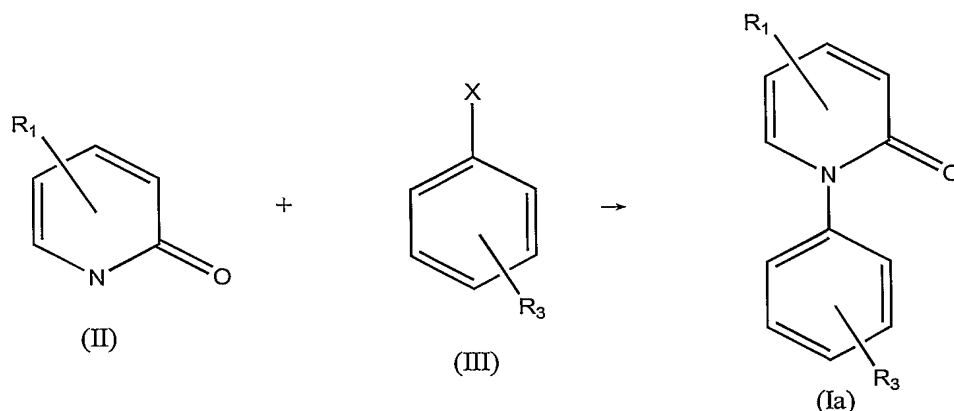
在本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，它含有药学上可接受的载体和安全有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

通常，所述的药物组合物含有占总重量 0.01-99%，较佳地，0.1-90%，更佳地 1-80% 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

15 在另一优选例中，所述药物组合物的剂型是片剂、胶囊、针剂、丸剂。

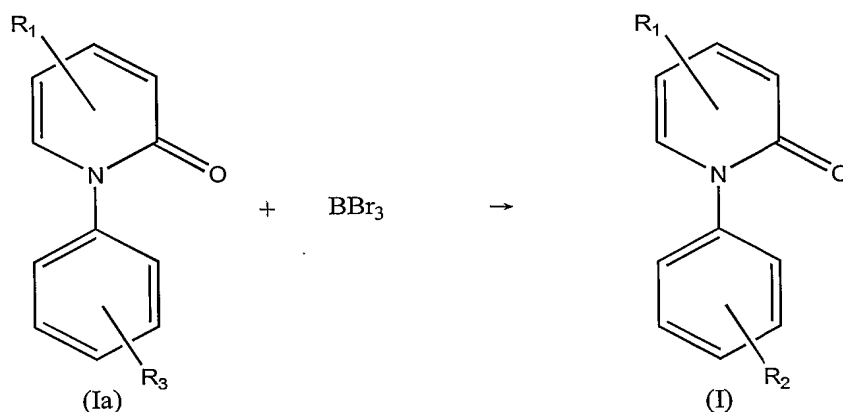
在本发明的第三方面，提供了一种制备式 I 化合物的方法，包括步骤：

(a) 在铜粉和无水碳酸碱土金属盐(如碳酸钾、碳酸钠等)存在下，将式 II 化合物和式 III 化合物(两者摩尔比约为 0.8-1.2:0.8-1.2)在 160-200℃ 下反应，形成式 Ia 化合物；



其中  $R_1$  为位于 3、4、5 或 6 位的甲基、乙基或三氟甲基， $R_3$  是位于 2、3 或 4 位的  $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OC_2H_5$  或  $-SC_2H_5$ ，X 是 Cl、Br 或 I；

(b) 将式 Ia 化合物与  $BBr_3$  在惰性溶剂(如二氯甲烷、四氯化碳、苯、甲苯、环己烷或其混合溶剂等)中，于  $-10^\circ\text{C}$  至  $15^\circ\text{C}$  (较佳地  $-5^\circ\text{C}$  至  $10^\circ\text{C}$ ) 反应形成式 I 化合物：



其中， $R_1$  和  $R_3$  如上定义， $R_2$  为  $-OH$  或  $-SH$ 。

在本发明的第四方面，提供了一种制备药物组合物的方法，包括步骤：将式 I 化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体的混合，形成式 I 化合物占总重量 0.01-99wt% 的药物组合物。

在本发明的第五方面，提供了一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐的用途，用于制备治疗防止纤维化的药物。

还提供了治疗纤维化疾病的方法，包括给需要治疗的对象施用安全有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

### 附图说明

图 1 显示 F351 抑制成纤维细胞的增殖和细胞活力。

图 2 显示 F351 抑制成纤维细胞活力的活性高于对照 Pirfenidone，这表明 F351 显著抑制胶原合成。

图 3 是正常大鼠肝组织的 Masson 三重染色,  $2.5 \times 10$ 。

图 4 是 DMN 模型组 4 周的 Masson 三重染色,  $2.5 \times 12.5$ 。出血坏死后胶原沉积, 窦周纤维化; 图 5 是 DMN+F351 治疗组 4 周的 Masson 三重染色,  $2.5 \times 16$ 。中央静脉周围见少量坏死后的胶原沉积及纤维间隔形成。

5 图 6 是 DMN 模型组 8 周的 HE 染色,  $2.5 \times 20$ 。中央静脉周纤维化, 含铁血黄素沉积, 伴新鲜出血。

图 7 是 DMN+F351 治疗组 8 周的 HE 染色,  $2.5 \times 16$ 。中央静脉周围坏死少, 纤维化范围小, 窦周纤维化多见于正常。

图 8 是  $\text{CCl}_4$  模型组 4 周的 Masson 染色,  $2.5 \times 10$ 。

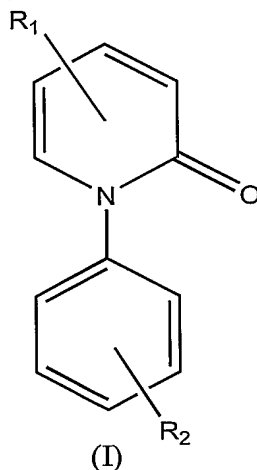
10 图 9 是  $\text{CCl}_4$ +F351 治疗组 4 周的 Masson 染色,  $2.5 \times 10$ 。

图 10 显示了 F351 治疗 4 周后血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 的水平。

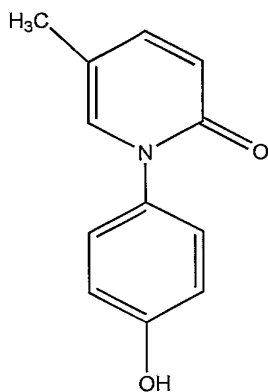
### 具体实施方式

15 本发明人通过对包括 Pirfenidone 在内的各类已知抑制炎症反应的小分子化合物结构的分析, 设计和合成了一系列全新的化合物, 并且从中筛选出一类吡啶酮衍生物, 它显著抑制体外培养的成纤维细胞的分裂和增殖, 并且对细胞没有可以观察到的毒性。

20 如本文所用, 术语“本发明化合物”、“式 I 化合物”可互换使用, 都指具有结构式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中各基团定义如上所述。



一种特别优选的化合物是 5-甲基-1-(4-羟基苯基)-2-(1H)-吡啶酮, 该化合物称为 F351。



F351 等本发明化合物具有分子量小(~200)、水溶性高、可口服、易合成的特点。该化合物能够抑制纤维原细胞在细胞组织中的增殖，从而大大减少胶原质的合成；动物实验结果显示，F351 具有良好的抗纤维化药效，并且在抗肝纤维化的同时，能明显减轻肝细胞的坏死，可用于急性病毒性肝炎等疾病的治疗，用于减轻肝细胞的损伤。试验证明，该化合物在细胞组织和动物中非常安全，即使在高浓度下也一样。

本发明化合物可以用于各种纤维化疾病以及导致纤维化的炎症的治疗，例如心肌、肝脏、肺脏、肾脏、血管、皮肤等组织的纤维化以及纤维化瘤。代表性的例子包括(但不限于)：肝纤维化、肝硬化、肝坏死、慢性阻塞性肺病、肺纤维化、心肌纤维化、肾纤维化、血管纤维化、皮肤疤痕等。

本发明化合物还包括由药学上或生理学可接受的酸或碱衍生的盐形式。这些盐包括(但不限于)与如下无机酸形成的盐：如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、以及与有机酸形成的盐，而有机酸则指乙酸、草酸、丁二酸、酒石酸、甲磺酸和马来酸。其他盐包括与碱金属或碱土金属(如钠、钾、钙或镁)形成的盐，以酯、氨基甲酸酯或其他常规的“前体药物”的形式(当以这种形式给药时，在体内可转化成活性部分)。

本发明还包括药物组合物以及治疗方法，它包括给哺乳动物施用药物有效量的式 I 化合物。

当本发明化合物用于上述用途时，可与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合，如溶剂、稀释剂等，而且可以用如下形式口服给药：片剂、丸剂、胶囊、可分散的粉末、颗粒或悬浮液(含有如约 0.05-5% 悬浮剂)、糖浆(含有如约 10-50% 糖)、和酏剂(含有约 20-50% 乙醇)，或以外用方式给药：软膏剂、凝胶、含药胶布等，或者以无菌可注射溶液或悬浮液形式(在等渗介质中含有约 0.05-5% 悬浮剂)进行非肠胃给药。例如，这些药物制剂可含有与载体混合的约 0.01-99%，更佳地约为 0.1%-90%(重量)的活性成分。

所用的活性成分的有效剂量可随所用的化合物、给药的模式和待治疗的疾病的严重程度而变化。然而，通常当本发明的化合物每天以约 0.25-1000mg/kg 动物体重的剂量给予时，能得到令人满意的效果，较佳地每天以 2-4 次分开的剂量给予，或以缓释形式给药。对大部分大型哺乳动物而言，每天的总剂量约为 1-100mg/kg，较佳地约为 2-80mg/kg。适用于内服的剂量形式，包含与固态或液态药理学上可接受的载体密切混合的约 0.25-500mg 的活性化合物。可调节此剂量方案以提供最佳治疗应答。例如，由治疗状况的迫切要求，可每天给予若干次分开的剂量，或将剂量按比例地减少。

10 这些活性化合物可通过口服以及静脉内、肌内或皮下等途径给药。固态载体包括：淀粉、乳糖、磷酸二钙、微晶纤维素、蔗糖和白陶土，而液态载体包括：无菌水、聚乙二醇、非离子型表面活性剂和食用油（如玉米油、花生油和芝麻油），只要适合活性成分的特性和所需的特定给药方式。在制备药物组合物中通常使用的佐剂也可有利地被包括，例如调味剂、色素、防腐剂和抗氧化剂如维生素 E、维生素 C、BHT 和 BHA。

15 从易于制备和给药的立场看，优选的药物组合物是固态组合物，尤其是片剂和固体填充或液体填充的胶囊。化合物的口服给药是优选的。

20 这些活性化合物也可肠胃外或腹腔内给药。也可在适当混合有表面活性剂（如羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮）的水中制备这些活性化合物（作为游离碱或药理学上可接受的盐）的溶液或悬浮液。还可在甘油、液体、聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散液。在常规储存和使用条件下，这些制剂中含有防腐剂以防止微生物生长。

25 适应于注射的药物形式包括：无菌水溶液或分散液和无菌粉（用于临时制备无菌注射溶液或分散液）。在所有情况中，这些形式必须是无菌的且必须是流体以易于注射器排出流体。在制造和储存条件下必须是稳定的，且必须能防止微生物（如细菌和真菌）的污染影响。载体可以是溶剂或分散介质，其中含有如水、醇（如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇）、它们的适当混合物和植物油。

此外，本发明化合物还可与其他治疗纤维化的药物（如  $\alpha$ -干扰素、 $\beta$ -干扰素、 $\gamma$ -干扰素、皮质激素以及氨甲喋呤等）联用。

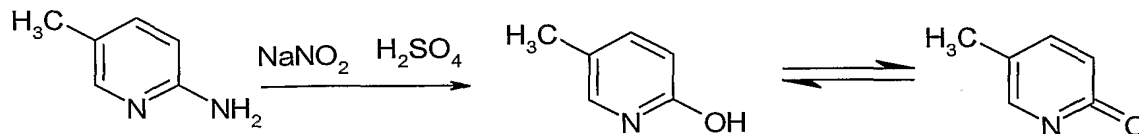
30 本发明的主要优点在于：(a)抑制纤维化的效果好；(b)副作用小；和(c)可抑制导致纤维化的炎症及组织坏死。



下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，例如 Sambrook 等人，分子克隆：实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件，或按照制造厂商所建议的条件。

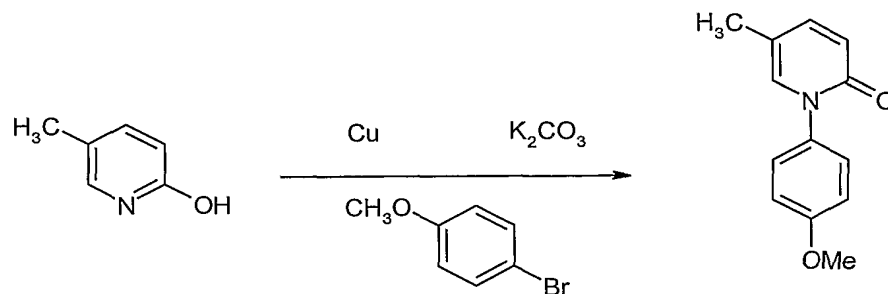
### 实施例 1、F351 的合成和鉴定

#### 步骤 1：合成 5-甲基吡啶酮



1. 2-氨基-甲基吡啶 (30g, 0.278mol) 溶于 800ml 的 6.3% 的硫酸中。
2. 亚硝酸钠 (36g, 0.522mol) 溶于 100ml 的水中，然后在室温下滴加到溶液中，反应为放热反应，并且放出大量气体。
3. 滴加完毕后室温搅拌 2 个小时，然后升温回流 4 个小时，溶液颜色由浅黄加深变为黑色。自然降至室温。
4. 在冰浴降温的情况下，加入碳酸钠中和，调 pH 值为 8，反应放热，并且放出大量气体。
5. 反应混合物在 65℃ 以下，减压蒸馏浓缩，浓缩液用二氯甲烷萃取，重复几次直到有机相点板无产物点。萃取液用无水硫酸钠干燥，旋干得到粗产物。
6. 用乙醚-二氯甲烷 (10/1) 重结晶，得到浅黄色固体 27.3g (0.25mol)，为目标化合物，产率为 89%。

#### 步骤 2：合成 5-甲基-1-(4-甲氧基苯基)-2-(1H)-吡啶酮

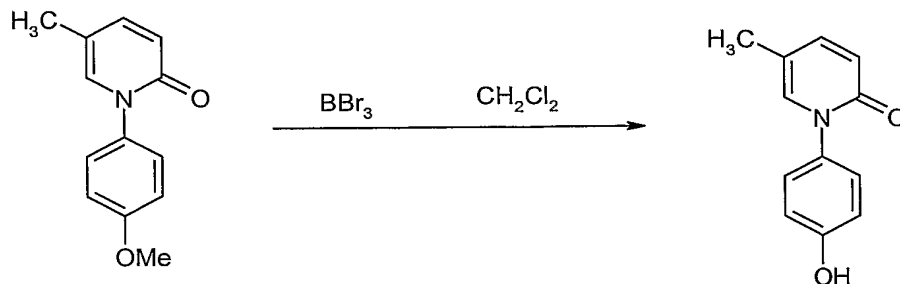


1. 对溴苯甲醚 (115ml)、5-甲基吡啶酮 (26g)，无水碳酸钾 (36.4g) 和铜粉 (520mg) 在 180℃ 搅拌 18 个小时，然后降至室温。
2. 混合物用硅藻土过滤，然后用二氯甲烷淋洗，获得浓缩液。

3. 浓缩液减压蒸馏, 蒸除溶剂对溴苯甲醚, 残留物就是所要的粗产物。

4. 粗产物用乙酸乙酯作溶剂重结晶, 乙醚作淋洗剂, 得到标题化合物 28 克, 产率 58%。

### 5 步骤 3: 合成 5-甲基-1-(4-羟基苯基)-2-(1H)-吡啶酮



1. 5-甲基-1-(4-甲氧基苯基)-2-(1H)-吡啶酮 100 克溶于 2 升二氯甲烷, 冰浴下, 在 0℃下滴加三溴化硼(1000ml, 1M 溶于二氯甲烷)逐渐加入, 保持温度不超过 5 度。三溴化硼溶液滴加到 2/3 处时, 固体析出。滴加完毕, 在 0℃下搅拌 1 小时。

2. 滴加 400ml 乙醚, 形成乙醚和三溴化硼的络合物, 反应放热, 控制滴加速度, 保持体系温度不高于 10℃。滴加完毕, 在 0℃搅拌 40 分钟。

3. 加水淬灭反应, 反应放热, 控制加料速度, 不要超过 15℃。

4. 抽滤, 搜集固体。

5. 用乙醇作溶剂重结晶, 得到标题化合物 40 克, 命名为 F351。产率为 40%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 2.16 (s, 3H); 6.58 (d, 1H); 6.92 (d, 2H); 7.19 (d, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.51 (dd, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (ppm): 16.9; 118.3; 121.0; 127.8; 129.8; 130.5; 137.5; 142.5; 145.4

### 实施例 2、F351 对体外培养的人成纤维细胞增殖具有抑制作用

按以下方法检测药物 F351 对体外培养的成纤维细胞增殖的抑制作用。F351 用 0.5%的 DMSO 溶解, 在不同剂量下(图 1 和图 2)下共作用 5 天, 每隔 48 小时换药一次。用 Pirfenidone 进行平行实验, 比较二者的效果。

MTT 法实验方法: 取 96 孔板, 平行 4 孔为一组, 每孔加入细胞悬液 100uL, 加药浓度和培养时间保持不变。然后各孔加入 5g/L 的 MTT(3-(4, 5-二甲基-2-噻唑)-2, 5-二苯基溴化四唑) 10uL, 继续培养 4h。各孔加入 DMSO 100uL, 轻轻振荡混匀, 10min 左右用酶联免疫检测仪(BIO RAD 550 型)测 570nm 和 630nm 下 OD 值, 按下列公式

计算细胞存活率:

$$\text{存活率} = [(\text{实验孔 OD}_{570} - \text{实验孔 OD}_{630}) / (\text{对照孔 OD}_{570} - \text{对照孔 OD}_{630})] \times 100\%$$

$$\text{抑制率(或增殖率)} = 100\% - \text{存活率}$$

结果显示 F351 对成纤维细胞的抑制作用比 Pirfenidone 更为明显(图 1 和图 2)。

5

**实施例 3、F351 在肝纤维化模型中显示明显的抗纤维化作用，并可减少肝细胞的坏死**

分别用 CCl<sub>4</sub> 和 DMN(二甲基亚硝胺)诱导建立大鼠的肝纤维化模型，然后应用 F351 治疗 4 周、8 周时取动物肝脏，观察病理结果。方法如下：

10 (a)制备四氯化碳模型(40%CCl<sub>4</sub> 混合油剂腹腔注射，0.4ml/100g，一周两次，连续 4 周)和二甲基亚硝胺肝纤维化模型(1%DMN 腹腔注射，10mg/Kg，一周两次，连续 8 周)。

(b)自建立模型第 0 日起，分别予以 F351 灌胃，剂量为 250mg/Kg，每日一次，连续 4 或 8 周。

15

**结果：**

**(a)DMN 模型：**

与正常大鼠相比(图 3)，实验 4 周，模型组明显可见中央静脉周围肝细胞坏死，出血和胶原沉积，窦周纤维化；F351 治疗组的病变程度较模型组有明显减轻(P <0.001)，中央静脉周围见少量坏死后的胶原沉积及纤维间隔形成(图 4 和 5)。

8 周时，模型组中央静脉周细胞坏死后纤维化，局部病灶炎细胞浸润，向外有新出血和坏死，窦周纤维化及并有纤维间隔形成；而 F351 治疗组病理显示中央静脉周围坏死范围小，纤维化范围小，且界限清晰，窦周纤维化多见于正常，但明显优于对照组(图 6 和图 7)。

25 结果表明，F351 对 DMN 造成的肝细胞炎症及坏死有显著的治疗作用，可发挥阻止肝细胞坏死的疗效有效阻断 DMN 致大鼠肝纤维化的进展(P <0.001)。F351 治疗后肝细胞坏死明显减少，提示 F351 对肝细胞坏死有抑制作用。因此，F351 可用于中毒性肝炎等疾病的治疗。

30 **(b)CCl<sub>4</sub> 模型：**

实验 4 周，模型组病理评分为 S4-S6 级，而 F351 的病变程度明显减轻，中央静脉周及窦周纤维化范围明显减小(4 周 P =0.001)(图 8 和 9)。

这些结果表明， F351 可以有效阻断大鼠 CCl<sub>4</sub> 模型组肝纤维化进展。

#### 实施例 4、F351 治疗后肝纤维化模型大鼠死亡率下降

按实施例 3 相同方式，用 F351 对 CCl<sub>4</sub> 和 DMN 诱导建立的大鼠肝纤维化模型  
5 进行治疗。观察大鼠的体重和死亡率。

结果表明， DMN 或 CCl<sub>4</sub> 处理可明显影响大鼠体重及死亡率。施用 F351 后，  
对于 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化模型， F351 未增加大鼠的死亡率；对于 DMN 诱导的肝  
纤维化模型， F351 则能明显降低动物的死亡率，与对照组相比有显著差异(4 周和  
8 周时，对照组 25 只大鼠分别存活 7 只和 2 只，而 F351 治疗组分别存活 24 和 18  
10 只)。

#### 实施例 5、F351 治疗能显著改善肝纤维化模型中大鼠肝脏的功能

按实施例 3 相同方式，用 F351 对 CCl<sub>4</sub> 和 DMN 诱导建立的大鼠肝纤维化模型进  
行治疗。抽取大鼠血清测定血清转氨酶水平。

15 结果表明，实验 4 周， F351 即可降低 DMN 或 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化大鼠血清  
ALT 水平(对照组 27±5.09、CCl<sub>4</sub> 模型组 52±17.15、CL4 模型组+ F351 45±17.68；  
DMN 模型组 74±18.25、DMN 模型组±F351 组 54±17.25； P<0.05)(图 10)。这提  
示， F351 可有效降低血清转氨酶水平，改善肝脏功能。

#### 20 实施例 6

##### 制备含 F351 的药物组合物

##### (a) 片剂

F351	100-500mg
聚乙烯吡咯烷酮	2-4mg
硅酸	1mg
淀粉	40-80mg
硬脂酸镁	1-5mg
乳糖	5-10mg
滑石粉	5-10mg

按 1000 个片剂(配方如上)的用量，称取 F351、乳糖、淀粉分别研细过 80 目  
25 筛后，混匀，再与聚乙烯吡咯烷酮、硅酸混匀，加入淀粉混合，以水润湿，用 16-18

目筛制成颗粒，于 60℃干燥，整粒，加滑石粉混匀，压制成片即得。

(b)注射液

F351	20-100mg
氯化钠	1-5mg
注射用水	加至 10ml

按上述配方，称取 F351 和氯化钠，配制成溶液后灌装于 10ml 注射液瓶中，

5 灭菌后包装。供注射用。

(3)胶囊

F351 50	200mg
聚乙烯吡咯烷酮 2	10mg
淀粉 50	100mg
乳糖 2	10mg

按 1000 个胶囊的用量，称取以上各辅料分别研细过筛后混合均匀，然后用等量递加法加入 F351，充分研磨，使其分散均匀，再过 80 目筛，然后灌制成胶囊。

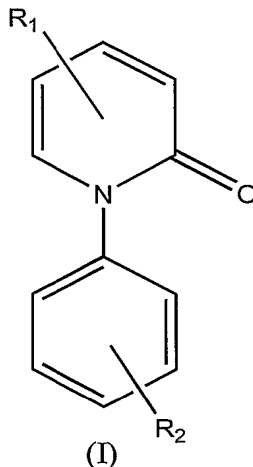
10

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

15

# 权 利 要 求

1. 一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



5

其中，

R<sub>1</sub> 为位于 3、4、5 或 6 位的甲基、乙基或三氟甲基；

R<sub>2</sub> 为位于 2、3 或 4 位的羟基、巯基、甲巯基、乙巯基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，其中 R<sub>1</sub> 为甲基，而 R<sub>2</sub> 为羟基。

10 3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R<sub>1</sub> 为位于 5 位的甲基，R<sub>2</sub> 为位于 4 位的羟基。

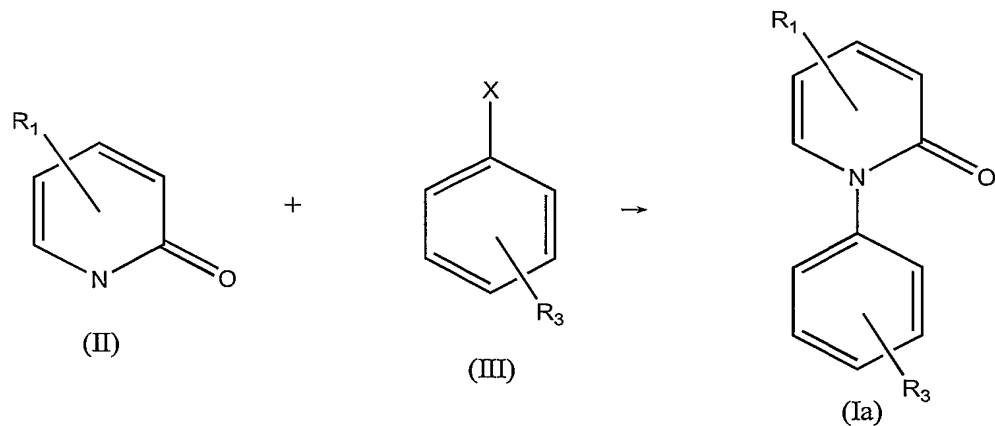
4. 一种药物组合物，其特征在于，它含有药学上可接受的载体和安全有效量的权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

15 5. 如权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于，它含有占总重量 0.01-99% 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的剂型是片剂、胶囊、针剂、丸剂。

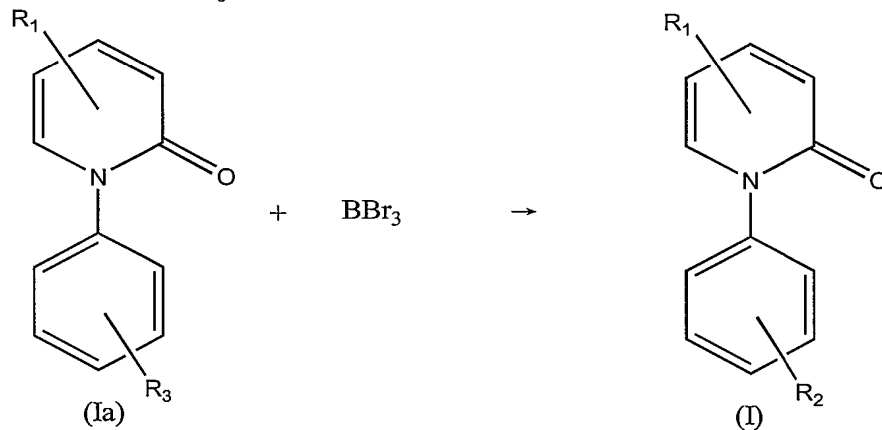
7. 一种制备式 I 化合物的方法，其特征在于，包括步骤：

20 (a) 在铜粉和无水碳酸碱土金属盐存在下，将式 II 化合物和式 III 化合物在 160-200℃ 下反应，形成式 Ia 化合物；



其中  $R_1$  为位于 3、4、5 或 6 位的甲基、乙基或三氟甲基,  $R_3$  是位于 2、3 或 4 位的  $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OC_2H_5$  或  $-SC_2H_5$ ,  $X$  是 Cl、Br 或 I;

(b) 将式 Ia 化合物与  $BBr_3$  在惰性溶剂中, 于  $-10^\circ C$  至  $15^\circ C$  反应形成式 I 化合物:



其中,  $R_1$  和  $R_3$  如上定义,  $R_2$  为  $-OH$  或  $-SH$ 。

8. 一种制备药物组合物的方法, 其特征在于, 包括步骤: 将权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体的混合, 形成式 I 化合物占总重量 0.01-99wt% 的药物组合物。

10 9. 一种权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其特征在于, 用于制备治疗防止纤维化的药物。

10. 一种治疗纤维化疾病的方法, 其特征在于, 包括给需要治疗的对象施用安全有效量的权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

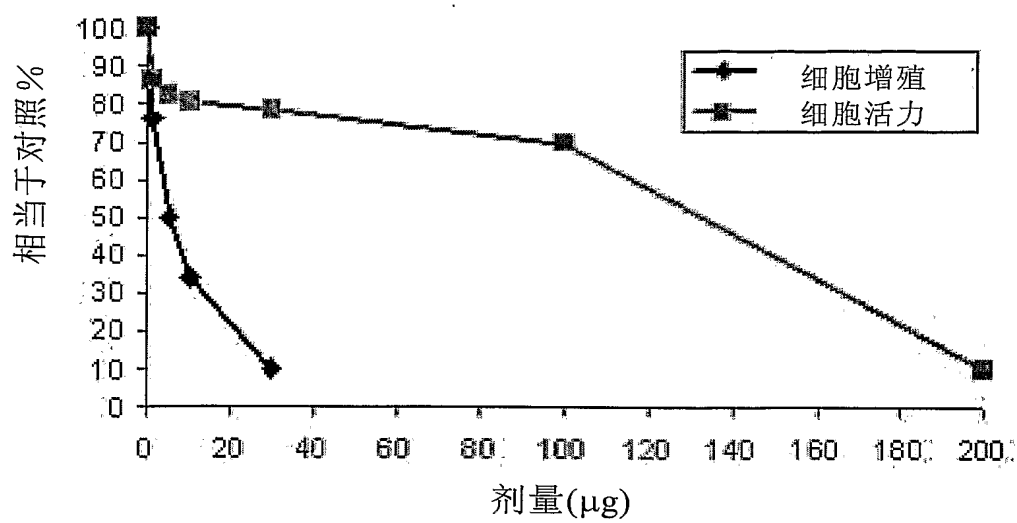


图 1

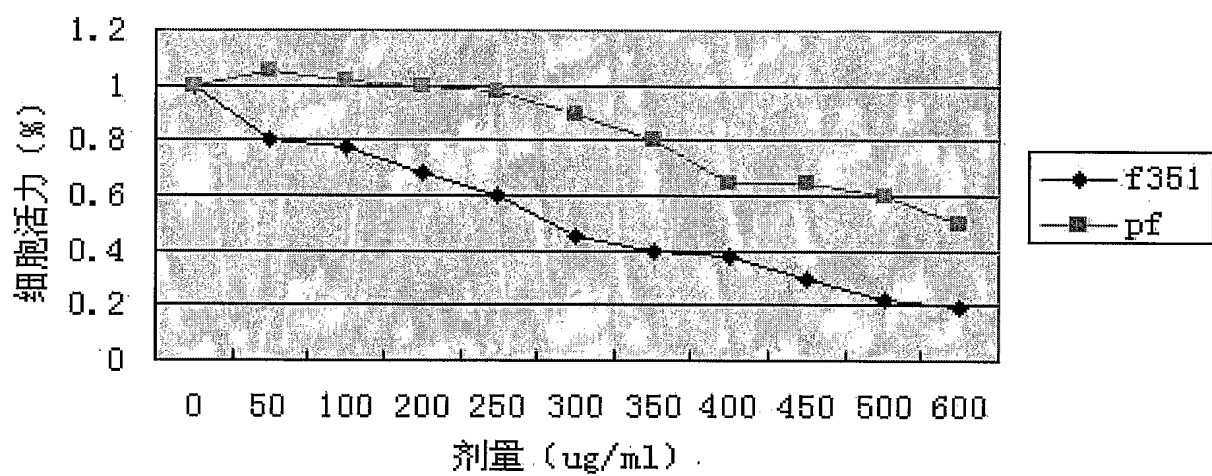


图 2

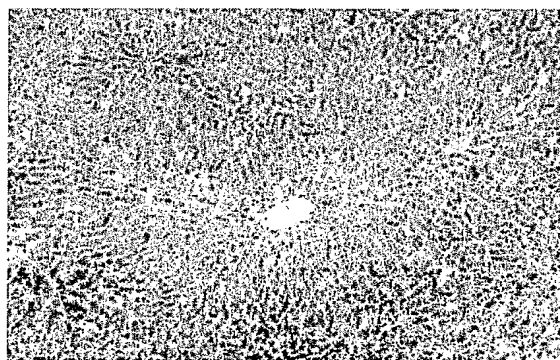


图 3



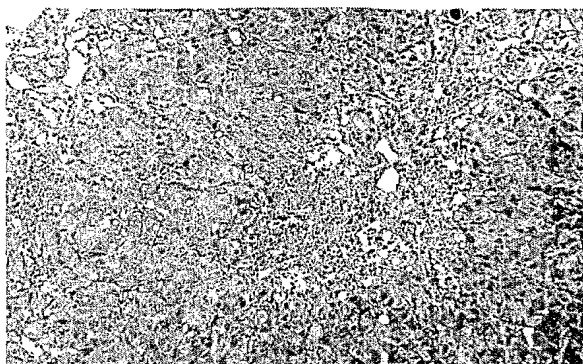


图 4

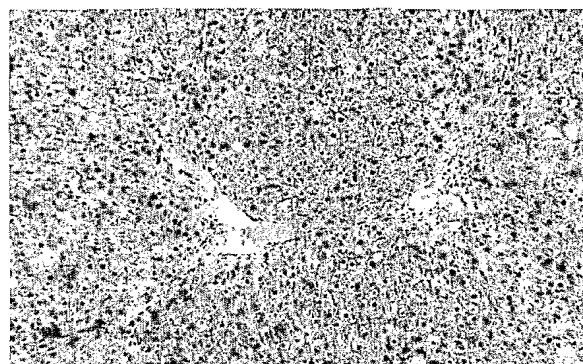


图 5

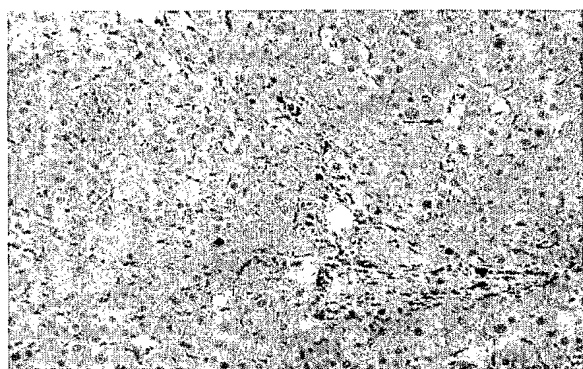


图 6

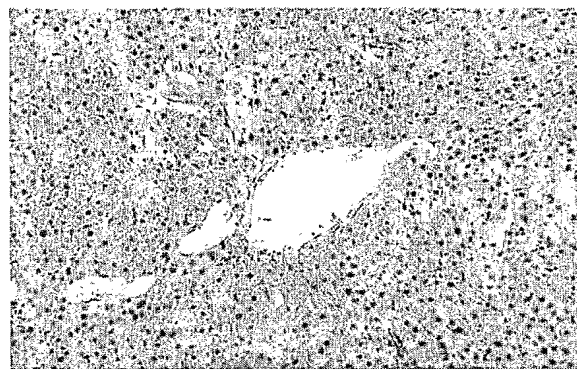


图 7



图 8

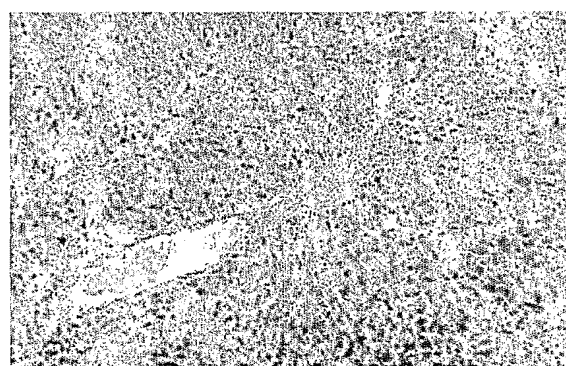


图 9

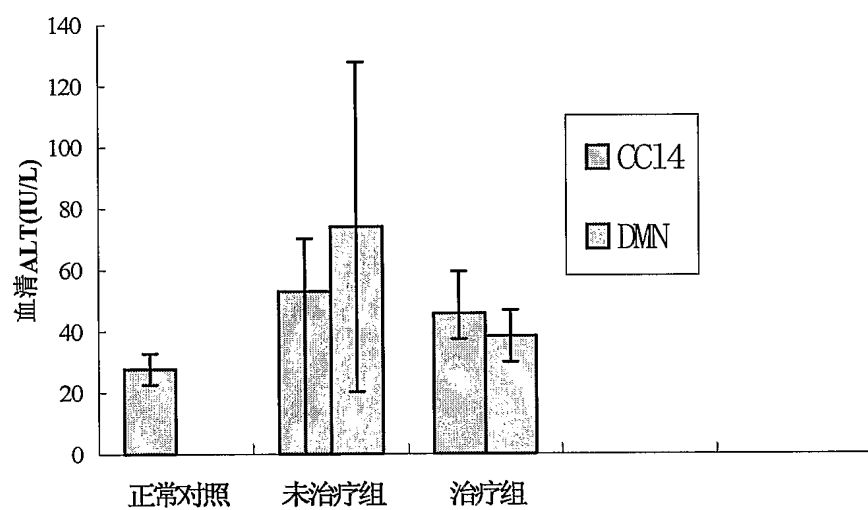


图 10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN03/00968

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>7</sup>: C07D213/90, A61K31/4418, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CPRS

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)


EPOQUE, CNKI(CN), FTR2000(CN), CHEMICAL ABSTRACT(US), MEDLINE, STN,  
pyridone, pyridinone, fibrosis, fibrotic, hepatic, liver, preparation, production, manufacture,

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN A 1386737 25. DEC. 2002 (25.12.02), Claims 1-4, 6, Examples 1-9	1-10
X	EP A 1138329 (Yamauchi, Schitotomo Chiyoda, Tokyo 102(JP) et al) 4.OCT.2001(04.10.01) See the whole document	1-6,8-10
X	US A 5789426 (Hanauske-Abei et al) 04.AUG.1998(04.08.98.), see the whole document	1-10
A	Chin Pharm J. Vol.37 No.4. Apr, 2002, PU Han-lin et al, "Protective effects of 2-ethyl-3-hydroxy-6-phenylthio-4-(1H)-pyridinone on injured primary cultured rat hepatocytes induced by CCl <sub>4</sub> ," page 267-271	1-10
A	WO A 0044381 (MARGOLIN, solomon, B) 03.AUG.2000(03.08.00), see the whole document	1-10
A	US A 6090822 (Margolin) 18.JUL.2000 (18.07.00) see the whole document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 06.AUG.2004(06.08.04)	Date of mailing of the international search report 26 • AUG 2004 (2-6 • 0-8 • 2 0 0 4)
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer  Telephone No. 86-10-62085252

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN03/00968

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
US A 5789426	04.08.1998	WO A1 9622021 AU A 4758696 EP A1 0808103 US A 5965585 US A 5965586 US A 6080766	25.07.1996 07.08.1996 26.11.1997 12.10.1999 12.10.1999 27.06.2000
WO A 0044381	03.08.2000	AU A 200026278	18.08.2000

## 国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN03/00968

## A. 主题的分类

IPC<sup>7</sup>: C07D213/90, A 61K31/4418, A61P43/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC: C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

EPOQUE, CNKI(CN), 中国药学文摘库(CN), CHEMICAL ABSTRACT(US), MEDLINE, STN

吡啶酮, 纤维化, 肝, 制备, pyridone, pyridinone, fibrosis, fibrotic, hepatic, liver, preparation, production,

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
X	CN A 1386737 (中南大学湘雅医学院) 2002 年 12 月 25 日 (25.12.02), 权利要求 1—4、6, 说明书实施例 1—9,	1—10
X	EP A 1138329 (Yamauchi, Shitotomo Chiyoda, Tokyo 102(JP)等) 2001 年 10 月 4 日 (04.10.01) 全文	1—6、8—10
X	US A 5789426 (Hanauske-Abel 等) 1998 年 8 月 4 日 (04.08.98) 全文	1—10
A	中国药学杂志 第 37 卷, 第 4 期, 2002 年 4 月, 蒲含林等, “2—乙基—3—羟基—6—苯硫基—4 (1H) —吡啶酮对四氯化碳损伤原代培养大鼠肝细胞的影响, 第 269—271 页	1—10
A	WO A 0044381 (MARGOLIN) 2000 年 8 月 3 日 (03.08.00) 全文	1—10
A	US A 6090822 (Margolin) 2000 年 7 月 18 日 (18.07.00) 全文	1—10

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

6. 8 月 2004 (06.08.04)

国际检索报告邮寄日期

26. 8 月 2004 (26. 08. 2004)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

受权官员

电话号码: 86-10-62085252



国际检索报告  
关于同族专利成员的情报

国际申请号  
PCT/CN03/00968

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
US A 5789426	04.08.1998	WO A1 9622021	25.07.1996
		AU A 4758696	07.08.1996
		EP A1 0808103	26.11.1997
		US A 5965585	12.10.1999
		US A 5965586	12.10.1999
		US A 6080766	27.06.2000
WO A 0044381	03.08.2000	AU A 200026278	18.08.2000